



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑯ Número de publicación: 2 137 862
⑯ Número de solicitud: 009701816
⑯ Int. Cl. 6: A61K 9/16
A61K 9/50

⑯

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑯ Fecha de presentación: 31.07.1997

⑯ Solicitante/s: INTEXIM, S.A.
G. Via de Carles III, 98 7e. Edif. Trade
08028 Barcelona, ES

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: 16.12.1999

⑯ Inventor/es Picornell Darder, Carlos

⑯ Fecha de publicación del folleto de la solicitud
16.12.1999

⑯ Agente: Ponti Sales, Adelaida

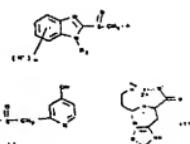
⑯ Título Preparación farmacéutica oral que comprende un compuesto de actividad antiulcerosa y procedimiento para su obtención.

⑯ Resumen:

Preparación farmacéutica oral que comprende un compuesto de actividad antiulcerosa y procedimiento para su obtención.

Comprende un núcleo inerte, una capa activa soluble o de desintegración rápida en agua obtenida a partir de una única adición de suspensión acuosa o hidroalcohólica que comprende: un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula I, II ó III, y por lo menos un excipiente, y una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende: un polímero de recubrimiento entérico, y por lo menos un excipiente.

El procedimiento se lleva a cabo mediante 1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de la única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica; 2) un secado de la capa activa formada durante la nebulización de la etapa anterior; y 3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la nebulización de una solución que comprende un polímero de recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.



See EP 1010423
for English translation
(attached)

DESCRIPCION

Preparación farmacéutica oral que comprende un compuesto de actividad antiulcerosa y procedimiento para su obtención.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones farmacéuticas para la administración oral que comprenden un compuesto de actividad antiulcerosa como ingrediente activo, y a un procedimiento para la obtención de las mismas.

10

Antecedentes de la invención

En los últimos tiempos se vienen desarrollando numerosas técnicas para la preparación de sistemas de liberación en forma de microgránulos. En ellas, la mezcla de principio activo y excipientes puede someterse a un proceso de amasado, extrusión, esferonización, recubrimiento, etc. Cada una de estas técnicas de pelletización exige una tecnología diferente, de tal manera que existen numerosos tipos de equipos de pelletización: pala o bombos de recubrimiento, equipos de lecho fluido, extrusiónadore-s-erofinadores y equipos centrífugos entre otros. El resultado final aparentemente es el mismo aunque sin embargo, existen realmente grandes diferencias entre los pellets obtenidos por cada técnica.

20

Se han descrito diversos tipos de microgránulos para la formulación de ciertos bencimidazoles con actividad antiulcerosa como los de las patentes europeas EP 247983, EP 244380, EP 237200 y EP 277741 y la patente internacional WO 92/22284. Este tipo de compuestos son en general ácidos labiles y por este motivo se han desarrollado diferentes procedimientos para protegerlos del efecto del medio ácido gástrico.

25

En las patentes europeas EP 247983 y EP 244380 el principio activo se amasa por vía húmeda con una mezcla de excipientes que permite crear un microambiente alcalino. La mezcla se extrusiona y después se esferoniza. Los microgránulos esferonizados se recubren con una o más capas intermedias de excipientes solubles en agua, alcalinos, tamponantes, poliméricos, etc., y posteriormente se aplica una capa externa gástrorresistente.

30

Al ser un método de extrusión-esferonización, el rendimiento total del proceso va a depender de numerosos factores. Por un lado, durante la etapa de extrusión es imprescindible controlar dimensiones como el corte seccional y la longitud del extruido a riesgo de tener una gran dispersión en el tamaño y forma de las partículas. Ambos hechos justifican que el recubrimiento posterior pueda ser irregular e incluso se favorezca la presencia de poros a menos que se dispare una cantidad en exceso que asegure el completo recubrimiento del microgránulo, pero que a su vez, conlleve problemas a la hora de estandarizar la ción del principio activo. Por otro lado, las características de cohesividad, firmeza y plasticidad del extruido deben ser controladas a riesgo de no garantizar su posterior esferonización.

40

Estos problemas se suman al hecho de que en base a tener que utilizar varios equipos tales como: amasadores, extrusores y esferonizadores, las pérdidas por amasado, extrusión y esferonización pueden ser mayores que con otros métodos de pelletización.

45

Las patentes europeas EP 237200 y EP 277741, esta última publicada en España como ES 2.052 697, muestran un ejemplo de recubrimiento con polvo espolvoreado (powder-layering) mediante rotogranulador. Se describen gránulos esféricos que tienen un núcleo revestido con polvo espolvoreado que contiene un compuesto bencimidazólico antiulceroso y hidroxipropiletilcelulosa de bajo grado de sustitución. También se describe un procedimiento para producir los mencionados gránulos esféricos caracterizado porque los núcleos de siembra se humectan por nebulización con una solución aglutinante y se les espolvorea con un polvo que contiene el principio activo y la hidroxipropilecelulosa poco sustituida.

50

La técnica de revestimiento mediante un rotogranulador es muy abrasiva; especialmente en la fase inicial del proceso. Aparte del rozamiento de las partículas contra las paredes de la máquina debido al empuje del aire, circunstancia normal en todo lecho fluido, existe una fuerza de cizalla ejercida por el disco giratorio del rotogranulador. Todo ello conlleva con frecuencia problemas como la rotura y abrasión de los gránulos.

60

Estos problemas no sólo hacen mas difícil el control de la liberación del principio activo sino que también afectan considerablemente al rendimiento de la producción de los gránulos. Por esta razón y a fin de disminuir estos problemas, en la patente europea EP 277741 se propone como solución utilizar unos núcleos de siembra extremadamente duros. Para la preparación de los mencionados gránulos

esféricos se describe en la patente europea 277741 el uso de un rotogranulador de tipo centrífugo como es el granulador CF360 de Freund Co. En este procedimiento se añaden de forma sucesiva, pero quedando perfectamente separadas, dos capas. En la primera se añade el principio activo con excipientes en forma de polvo simultáneamente con una solución del ligante acuoso. En la segunda se añaden simplemente los excipientes en forma de polvo junto con la solución del ligante acuoso. El procedimiento de adición de la capa activa según la EP 277741 hace que ésta sea bastante porosa y que esté distribuida de una forma no perfectamente uniforme a lo largo de la superficie de la partícula inerte inicial.

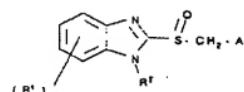
Los gránulos esféricos obtenidos son secados durante dieciséis horas y después pasan por una cascada de tamices para seleccionar el rango de tamaños adecuado. Finalmente, para llevar a cabo el recubrimiento entérico, los gránulos secos y tamizados se introducen en un lecho fluido tipo "wurster". En resumen, los gránulos esféricos con recubrimiento gastrotresistente descritos en la patente europea EP 277741 han pasado por cuatro equipos diferentes.

16. Descripción de la invención

En la presente invención se ha desarrollado una formulación y una metodología de trabajo en un lecho fluido tipo "wurster" o similar. En ella se elimina los factores negativos que inciden en los métodos descritos hasta el momento e incorpora diferencias sustanciales frente a los métodos de las patentes anteriores de pellets que contienen benzimidazoles.

La presente invención tiene por objeto encontrar nuevas formulaciones farmacéuticas para la administración oral de principios activos antiulcerosos del tipo benzimidazoles de fórmula I

25



30

en donde:

35 A puede ser:

40



45

en donde: R² y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxicioalquil.

50

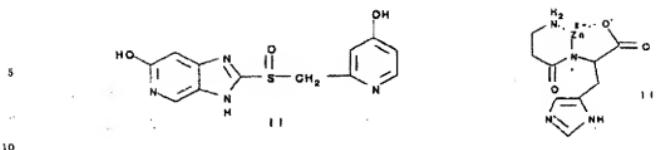
R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamolalquil, hidroxi, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbanoiloxi, nitró, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o alquilsulfoni;

55

R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquilcarbamoil, dialquilcarbamoil, alquilcarbonil-metil, aloxicarbonilmetil o alquilsulfoni; y m es un número entero de 0 a 4;

60

o de fórmula II ó III:



denominados en adelante de forma general como compuestos antiulcerosos.

15. Las nuevas formulaciones galénicas objeto de la presente invención se caracterizan por ser gránulos esféricos con una capa de carga activa homogénea y una superficie muy poco porosa, formados mediante el recubrimiento de un núcleo inerte por nebulización de una única mezcla acuosa o hidroalcohólica que contiene el principio activo (compuesto antiulceroso) junto con el resto de excipientes. A continuación, en el mismo equipo, y tras una corta etapa de secado, los gránulos obtenidos se someten a una etapa de recubrimiento exterior. Opcionalmente, si se desea obtener un menor contenido de humedad se puede 20. ocurrir a un secado adicional.

Dichas formulaciones resuelven satisfactoriamente y de forma innovadora las dificultades que se describen en el estado de la técnica anterior, a lo vez que presentan resistencia a la disolución en medio ácido (gastroresistentes) y se disuelven rápidamente en ambiente alcalino presentando una desintegración de los gránulos a ción de principio activo excelente.

En la presente invención se ha resuelto de forma satisfactoria la dificultad que supone revestir el núcleo inerte con una solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica que contiene un compuesto antiulterioso, por lo general, muy labil en ambiente o medio ácido y en disolución acuosa, en presencia de excipientes 30 desagregantes-hinchantes que provocan un aumento de la viscosidad que dificulta enormemente su neutralización sobre los núcleos inertes.

El lechío fluido tipo "wurster" o similar en el que se lleva a cabo el proceso de recubrimiento minimiza la abrasión causada por la rotogranulación. Por lo tanto, no es necesaria la utilización de un núcleo inerte, especialmente duro.

El microgránulo no se somete a ningún proceso de amasado ni extrusión, ni tampoco es un núcleo inerte recubierto con polvo espolvoreado junto a un ligante acuoso. El microgránulo utilizado en la presente invención consiste en un núcleo inerte que se recubre con una única capa activa constituida por una suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica que comprende el componente antiulceroso y por lo menos un exciente disgregante-linchante, un ligante, un medio alcalinante, un tensiante y un diluyente.

Al disparar una única suspensión-solución sobre el núcleo inerte, se llega a obtener un producto menos poroso y más homogéneo que en los procedimientos conocidos hasta el momento y se consigue una gran simplificación de todas las manipulaciones posteriores.

A su vez, a diferencia de lo que ocurre en la técnica anterior (EP 244.380, EP 277.983, EP 237.200, EP 277.741, PCT WO92/2289) en la que el procedimiento de obtención se lleva a cabo en varios equipos diferentes, en la presente invención, la totalidad del proceso se lleva a cabo en un único equipo de lechado fluido por lo que se minimizan las pérdidas de tiempo y de producto a la vez que se respetan con más facilidad las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos (GMP's). Incluso, al evitar manipulaciones y pasos intermedios se reduce considerablemente la inversión en maquinaria e instalaciones.

Los núcleos inertes empleados son microgránulos esféricos neutros que pueden tener en su composición dos o más de las siguientes sustancias: sorbitol, manitol, sacarosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, trehalosa, maltitol y fructosa. El tamaño inicial de los mismos puede estar comprendido entre 200 x 1.800 micras, preferentemente entre 600-900 micras.

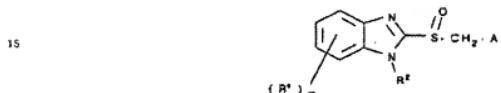
La solución-suspensión acuosa ó hidroalcohólica única que se nebuliza sobre el núcleo inerte forma parte del principio activo con actividad antiulcerosa y el resto de excipientes. El medio hidroalcohólico está formado por mezcla de agua-etanol en proporciones menores o iguales al 50% v/v, preferentemente entre 25-45% v/v.

La preparación farmacéutica oral de la presente invención comprende un compuesto de actividad antiulcerosa como principio activo y se caracteriza por el hecho de que además comprende:

5 a) un núcleo inerte;

b) una capa activa soluble o de desintegración rápida en agua obtenida a partir de una única suspensión acuosa o hidroalcohólica que comprende:

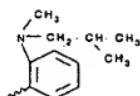
10 - un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I



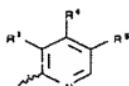
20 en donde:

A puede ser:

25



30



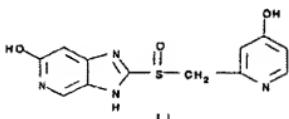
35 en donde: R³ y R² son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o aloxicicloalquil,

R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoilo, carbamoiloalquil, hidroxi, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxy, nitró, aciloxi, arilo, ariloxi, alquilitio o alquilsulfoniil;

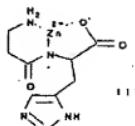
R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoilo, alquilarbamoilo, dialquilarbamoilo, alquilarbonil-metilo alcoxcarbonil-metilo alquilsulfonyl; m es un número entero de 0 a 4;

45 o de fórmula II ó III;

50



55



60

- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: un ligante, un compuesto de reacción alcalina, un tensioactivo, un material de carga y un excipiente

disgregante-hinchante; y

c) una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende:

5 - un polímero de recubrimiento entérico; y

- por lo menos un excipiente seleccionado entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante.

10 Entre los excipientes presentes en la suspensión-solución del compuesto activo de fórmula I, II ó III que se nebuliza sobre los núcleos inertes se encuentran:

a) un ligante o mezcla de ligantes: sacarosa, almidón, metilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), dextrina o 15 goma arábiga, disueltos en agua, etanol, o una mezcla de ambos (50% v/v o menos).

b) un compuesto de reacción alcalina, como es el fosfato trisódico y diódrica, el óxido, hidróxido o carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato o citrato de aluminio, calcio, sodio o potasio, los compuestos mixtos de aluminio/magnesio $Al_2O_3.8MgO.CO_2.12H_2O$ ó $MgO.Al_2O_3.2SiO_2.nH_2O$ 20 ó compuestos similares y aminoácidos de reacción alcalina.

c) un tensioactivo; como pueden ser el laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer y otros tensioactivos iónicos y no iónicos.

25 d) un material de carga como lactosa, almidón, sacarosa o celulosa microcristalina

e) un compuesto disgregante-hinchante, como puede ser almidón, carboximetilcelulosa cálcica (CMCCa), almidón glicolato sódico o hidroxipropilelulosa (L-HPC).

30 Una vez conformados los microgránulos por nebulización de la suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica conteniendo el principio activo, se secan y se recubren con una capa de recubrimiento entérico.

Como polímeros de recubrimiento entérico pueden utilizarse: metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxibutilelulosa (HBC), HPMC, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa (HMC), HPC, polioxietenglicol, aceite de ricino, acetato fálico de celulosa, fálico de HPMC, acetato succinato de HMC, carboximetilamilopectina sódica, chitosán, ácido alginico, carragenanos, galactomananos, tragacanto, goma laca, agar-agar, goma arábiga, goma guar y xantano, ácidos políacrilicos, metacárylicos y sus sales, alcohol polivinílico (PVA), óxidos de polietileno y polipropileno y sus mercurios. El polímero gastrorresistente puede acompañarse de: plastificantes como el trietilcitrato (TEC), polietilenglicol (PEG), alcohol celílico y estearílico; tensioactivos como laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer; pigmentos como dióxido de titanio, sesquistóxido de hierro; lubricantes como talco, estearato magnésico o gliceril monoestearato, así como una mezcla de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de fabricación de dichas formulaciones 45 galénicas.

El procedimiento para la obtención de la preparación farmacéutica oral según la invención se caracteriza por el hecho de que se lleva a cabo:

50 1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de una única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica, descrita más arriba, que comprende:

- el principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula II o III y

55 - por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: ligantes, compuestos de reacción alcalina, tensioactivos, material de carga y excipientes disgregante-hinchante;

2) un secado de la capa activa formada durante la nebulización de la etapa anterior; y

60 3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la nebulización de una solución que comprende un polímero de recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable selec-

cionado de entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante, para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.

Opcionalmente, después de la etapa 3) de recubrimiento de los núcleos cargados se lleva a cabo un secado adicional.

A continuación, se describirá el procedimiento de la invención haciendo especial referencia a la metodología y porcentajes utilizados de cada uno de sus componentes.

10 En un depósito de dimensiones adecuadas se prepara una solución acuosa o hidroalcohólica alcalina al incorporar al vehículo acuoso o hidroalcohólico el compuesto de reacción alcalina en un porcentaje entre el 0,1% - 5% (p/p). Mediante agitación continua se incorpora el compuesto bencimidazolico antiulceroso u otro compuesto con actividad antiulcerosa (6% - 25% p/p) y el material de carga (0,5-15% p/p). A la suspensión-solución obtenida se le incorpora el agente tensioactivo (0,01% - 3% p/p), un ligante y un agente disgregante-hinchante en porcentajes comprendidos entre 2% - 10% respectivamente, teniendo en cuenta los tiempos de uso de la solución preparada.

La homogeneización de la mezcla se lleva a cabo con agitación continua y a temperatura ambiente ($23 \pm 2^{\circ}\text{C}$). La agitación se mantiene durante la fase de nebulización de la capa activa sobre los pellets inertes: proceso que se realiza en un equipo de lecho fluido tipo "wurster" o similar en el que se vierten los núcleos inertes con tamaño de $850\mu\text{m}$. Las condiciones de nebulización son las siguientes: Presión de nebulización: 2-3bar. Temperatura de producto: 35-45°C. Volumen de aire: 700-1200m³/h a 80-90°C. Diámetro de boquilla: 1,2 mm).

25 Una vez finalizada la fase de carga, los núcleos recubiertos con el principio activo se secan en el mismo equipo. El caudal de aire es de 600-800 m³/h a temperatura 35-45°C durante 45 minutos.

La siguiente etapa es el recubrimiento entérico de los pellets activos que se lleva a cabo en el mismo equipo. Se prepara una dispersión acuosa u orgánica del polímero gastrorresistente (10-10% p/p). A su vez, se disuelve el plastificante (0,2-10% p/p) en agua y se añade con agitación constante el agente tensioactivo (hasta un 3% p/p) y en caso de ser necesario, pigmentos (0-5% p/p) y lubricantes (0,5-10% p/p). Una vez homogeneizada la mezcla se incorpora la dispersión del polímero gastrorresistente (25-45% p/p) manteniendo la agitación.

35 Para obtener un menor contenido de humedad puede procederse a un secado adicional mediante un secador convencional.

Más de un 80% de los microgránulos resultantes deben presentar un diámetro comprendido entre 0,4 y 1,05 mm y más concretamente entre 0,5-1,8 mm.

40 Los núcleos objeto de la presente invención son resistentes a la disolución en medio ácido, se disuelven rápidamente en ambiente alcalino, son estables durante largos períodos de almacenamiento, presentan excepcionales características de desintegración y la capa activa es más homogénea y menos porosa que los gránulos descritos en las patentes anteriores.

45 Con la presente invención se resuelven satisfactoriamente los inconvenientes derivados de la técnica anterior puesto que se prepara una única suspensión-solución con la que se cargan los núcleos inertes. Para esta fase se utiliza un equipo de lecho fluido tipo "wurster" o similar mucho menos abrasivo que el rotogranulador que tiene que ser empleado cuando se recubre un núcleo de siembra con un polvo activo y una disolución de un ligante.

Desde que se inicia la carga de los núcleos inertes hasta que se finaliza el recubrimiento entérico, todo el procedimiento se ha realizado en un único equipo de lecho fluido tipo "wurster" o similar, a diferencia de otros procedimientos que transcurren en equipos diferentes.

55 Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una fotografía obtenida por microscopía electrónica de barrido que muestra una sección del pellet de lansoprazol del ejemplo 1.

60 Las figuras 2 y 3, son fotografías también obtenidas por microscopía electrónica que muestran más detalles de las capas presentes.

La figura 4 es una fotografía que muestra la porosidad de la cubierta.

Las figuras 5, 6 y 7, son fotografías que muestran una sección del pellet de omeprazol del ejemplo 2 s con recubrimiento gastrorresistente de fórmula I.

La figura 8 es una fotografía que muestra la homogeneidad de la cubierta y la escasez de poros.

Ejemplos

10 Para mayor comprensión de cuanto se ha expuesto se acompañan unos ejemplos en los que, esquemáticamente y tan sólo a título de ejemplo no limitativo, se representa un caso práctico de realización de la invención.

1x Ejemplo 1

En un recipiente de acero inoxidable de suficiente capacidad se prepara una solución acuosa aclarificante de fosfato trisódico a la que se incorpora mediante agitación continua Lansoprazol, lactosa y laurilsulfato sódico. Cuando la mezcla es homogénea se incorpora la solución acuosa coloidal de hidroxipropilmetilcelulosa (13,50% p/p) manteniendo la agitación a fin de garantizar la homogeneidad del producto. Sobre dicha solución-suspensión se incorpora L-HPC. La agitación se mantiene hasta el momento de pulverizar sobre los pellets neutros.

| | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Lansoprazol | 1.29 Kg |
| 25 Laurilsulfato sódico | 5,28 10 ⁻³ Kg |
| Fosfato disódico cristalizado ... | 0,052 Kg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 0,68 Kg |
| 30 Lactosa | 0,51 Kg |
| Hidroxipropilcelulosa | 0,39 Kg |
| Agua | 14,28 Kg |

Se introducen 10 kg de núcleos inertes compuestos por sacarosa (62,5-81,5%) y almidón (37,5-8,5%) de 800 micras de tamaño medio en un lecho fluido NIRO tipo "wurster" y se recubren con la solución-suspensión antes preparada en las siguientes condiciones: caudal de aire: 250m³/hora. Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. Temperatura del aire: 85°C. Temperatura de producto: 38°C.

A continuación se secan los núcleos cargados en el mismo lecho durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C con un caudal de aire de 250m³/h para obtener el grado de humedad adecuado.

40 Los gránulos secos se someten a revestimiento entérico nebulizando la solución-suspensión gastrorresistente detallada a continuación y que se prepara a partir de la solución acuosa de polietilenglicol a la que se incorporan el resto de los excipientes mediante agitación continua

| | |
|-----------------------------|----------|
| 45 Talc | 0,57 Kg |
| Dióxido de titanio | 0,18 Kg |
| Polietilenglicol 6000 | 0,18 Kg |
| Polisorbato | 0,08 Kg |
| 50 Eudragit L30D55 | 5,78 Kg |
| Agua | 12,14 Kg |

Las condiciones de trabajo son las siguientes: caudal de aire: 250 m³/hora. Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100g/min. Temperatura del aire: 70°C. Temperatura de producto: 36°C

El secado opcional de los pellets recubiertos se lleva a cabo durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C con un caudal de aire de 250m³/h.

60 A continuación se detallan los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo en un lote de pellets de Lansoprazol en diferentes condiciones de almacenamiento: temperatura ambiente, y 40°C y humedad relativa 75%.

5 **Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente**
 10 **Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón**
 15 **metálico con rosca que incluye un sello de plástico zelastatic**

| 5 | Tiempo de ensayo | Color | Gastrorresistencia | Cesión | P.activo | Humedad | Transmitancia a 440nm |
|----|------------------|--------------|--------------------|--------|--------------|---------|-----------------------|
| 10 | hora cero | blanco crema | 98,8 % | 82,8 % | 33,0mg/370mg | 1,62 % | 97 % |
| 15 | 1 mes | blanco crema | 98,8 % | 82,0 % | 33,0mg/370mg | 1,50 | 97 % |
| 20 | 3 meses | blanco crema | 97,0 % | 80,9 % | 32,8mg/370mg | 1,48 % | 97 % |
| 25 | 6 meses | blanco crema | 97,4 % | 79,8 % | 32,0mg/370mg | 1,47 % | 96 % |
| | 18 meses | blanco crema | 97,1 % | 78,0 % | 31,9mg/370mg | 1,46 % | 95 % |

30 **Condiciones de almacenamiento: Temperatura 40°C, 75% de humedad**
 35 **Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón**
 40 **metálico con rosca que incluye un sello de plástico zelastatic**

| 30 | Tiempo de ensayo | Color | Gastrorresistencia | Cesión | P.activo | Humedad | Transmitancia a 440nm |
|----|------------------|--------------|--------------------|--------|--------------|---------|-----------------------|
| 35 | hora cero | blanco crema | 98,8 % | 82,8 % | 33,0mg/370mg | 1,62 % | 97 % |
| 40 | 1 mes | blanco crema | 97,8 % | 81,2 % | 32,0mg/370mg | 0,9 % | 95 % |
| 45 | 3 meses | blanco crema | 97,6 % | 80,8 % | 31,8mg/370mg | 1,27 % | 93 % |
| 50 | 6 meses | blanco crema | 96,9 % | 79,8 % | 31,2mg/370mg | 1,32 % | 92 % |

50 No se detectan diferencias significativas en los valores de gastrorresistencia y cesión de principio activo respecto a los valores iniciales independientemente de las condiciones de almacenamiento. Ambos ensayos se llevan a cabo según la Farmacopea USP XXIII.

55 La potencia de principio activo se determina por cromatografía líquida de alta resolución. Los productos de degradación se evalúan en base a los resultados de transmitancia detectadas a 440nm.

60 De los resultados obtenidos se deduce que no hay grandes diferencias con respecto a los valores iniciales. Una ligera pérdida de actividad puede ser detectada a los seis meses de almacenamiento a temperatura de 40°C que justifica la disminución en los valores de transmitancia a 440nm.

65 De los resultados obtenidos se verifica la estabilidad química del principio activo en las condiciones de almacenamiento ensayadas. Por otro lado, no se aprecian variaciones considerables en la humedad de

los pellets durante el almacenamiento, asegurándose con ello la estabilidad física de la formulación.

Todos éstos resultados demuestran la estabilidad de las formulaciones objeto de la presente invención, que se diferencian además de las descritas en la técnica anterior por que no poseen capa intermedia de separación entre la capa activa y la gastrorresistente.

El estudio de microscopía electrónica de barrido se lleva a cabo en un scanning microscope Jeol JSM6400. La fotografía número 1 muestra una sección del pellet de Lansoprazol del ejemplo I en la que puede observarse claramente la presencia del núcleo inerte, la capa activa, intimamente unida al núcleo, y la cubierta gastrorresistente. Las fotografías números 2 y 3 muestran más detalles de ambas capas con mayor nitidez mostrando la ausencia de capa intermedia de separación entre ambas. La fotografía número 4 muestra la poca porosidad de la cubierta. La escasez de poros superficiales justifica la estabilidad física-química del pellet.

16 Ejemplo 2

En un recipiente de acero inoxidable se prepara la solución acuosa alcalinizante de fosfato disódico sobre la que se incorpora el omeprazol, lactosa y el laurilsulfato sódico. La agitación se mantiene hasta homogeneidad total y se incorpora la solución coloidal de hidroxipropilmetilcelulosa (12,55% p/p) y la hidroxipropilmelulosa (L-HPC). La agitación se mantiene hasta el momento de la pulverización sobre los pellets neutros.

La composición cuasi-quantitativa de esta solución-suspensión es la siguiente.

| | | |
|----|-------------------------------------|--------------------------|
| 25 | Omeprazol | 1,38 Kg |
| | Laurilsulfato sódico | 5,28 10 ⁻³ Kg |
| | Fosfato disódico cristalizado | 0,052 Kg |
| | Hidroxipropilmelulosa | 0,08 Kg |
| | Lactosa | 0,51 Kg |
| 30 | Hidroxipropilmelulosa | 0,39 Kg |
| | Agua | 14,28 Kg |

Se introducen 10 Kg de núcleos inertes compuestos por sacarosa (92,5-91,5%) y almidón (37,5-8,5%) de 850 micras de tamaño medio en un lecho fluido NIRO tipo "wurster" y se recubren con la solución-suspensión anterior, trabajando en las siguientes condiciones: caudal de aire: 250 m³/hora. Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. Temperatura del aire: 75°C. Temperatura de producto: 35°C.

A continuación se secan los núcleos cargados para obtener el grado de humedad adecuado en el mismo lecho durante 30 minutos con aire a una temperatura de 35°C con un caudal de aire de 250 m³/h.

Los gránulos secos se someten a revestimiento entérico nebulizando cualquiera de las fórmulas de gastrorresistencia mostradas a continuación y que se preparan a partir de la solución acuosa de polietilenglicol a la que se incorporan el resto de excipientes mediante agitación continua (fórmula I) ó a partir de la solución orgánica de acetona y alcohol etílico a la que se incorpora el resto de excipientes con agitación continua (fórmula II).

Fórmula I

| | | |
|----|-----------------------------|-----------|
| 50 | Talco | 0,57 Kg |
| | Dióxido de titanio | 0,18 Kg |
| | Polietilenglicol 6000 | 0,18 Kg |
| | Polisorbato | 0,08 Kg |
| | Eudragit L30D55 | 5,78 Kg |
| | Agua | 12,14 Kg. |

Fórmula II

| | | |
|----|-------------------------------------|----------|
| 60 | Acetona | 20,88 Kg |
| | Hidroxipropilmelulosa italato | 2,35 Kg |
| | Dietil italato | 0,011 Kg |
| | Alcohol etílico | 8,93 Kg |

Para ello se trabaja en las siguientes condiciones: caudal de aire: 250 m³/hora

ES 2 137 862 A1

Diámetro de boquillas: 1,2 mm. Presión de pulverización: 2,5 bar. Nebulización de producto: 100 g/min. Temperatura del aire: 70°C. Temperatura de producto: 36°C.

5 El secado de los pellets recubiertos se lleva a cabo durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C y con un caudal de 250 m³/h.

10 A continuación se detallan los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo con un lote de Omeprazol en diferentes condiciones de almacenamiento: temperatura ambiente, y 30°C y humedad relativa 65%.

| 15 Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zelastatic | | | | | | | |
|--|------------------|--------------|--------------------|--------|--------------|---------|-----------------------|
| | Tiempo de ensayo | Color | Gastrorresistencia | Cesión | P.activo | Humedad | Transmitancia a 440nm |
| 20 | hora cero | blanco crema | 99,0 % | 94,0 % | 20,4mg/233mg | 1,12 % | 98 % |
| 25 | 1 mes | blanco crema | 99,6 % | 93,7 % | 20,5mg/233mg | 1,14 % | 98 % |
| 30 | 3 meses | blanco crema | 98,9 % | 93,5 % | 20,6mg/233mg | 1,20 % | 98 % |
| 35 | 6 meses | blanco crema | 98,8 % | 93,0 % | 20,3mg/233mg | 1,25 % | 98 % |
| 40 | 18 meses | blanco crema | 97,4 % | 91,0 % | 20,2mg/233mg | 1,35 % | 96 % |

| 45 Condiciones de almacenamiento: Temperatura 30°C. Humedad: 65% Envase: Frasco vidrio topacio con bolsa de silicagel en el interior provisto de tapón metálico con rosca que incluye un sello de plástico zelastatic | | | | | | | |
|--|------------------|--------------|--------------------|--------|--------------|---------|-----------------------|
| | Tiempo de ensayo | Color | Gastrorresistencia | Cesión | P.activo | Humedad | Transmitancia a 440nm |
| 50 | hora cero | blanco crema | 99,0 % | 94,0 % | 20,4mg/233mg | 1,12 % | 98 % |
| 55 | 1 mes | blanco crema | 98,0 % | 93,6 % | 20,0mg/233mg | 1,16 % | 97 % |
| 60 | 3 meses | blanco crema | 97,8 % | 93,1 % | 20,5mg/233mg | 1,26 % | 96 % |
| 65 | 8 meses | blanco crema | 97,0 % | 92,6 % | 20,3mg/233mg | 1,37 % | 95 % |

60 Los valores de gastrorresistencia, humedad y cesión justifican la estabilidad física del pellet en las condiciones de almacenamiento ensayadas. A su vez, la potencia del principio activo así como los valores

ES 2 137 862 A1

de transmitancia a 440nm garantizan la estabilidad química de la formulación.

Todos éstos resultados demuestran la estabilidad de las formulaciones objeto de la presente invención, que se diferencian además de las descritas en la técnica anterior por que no poseen capa intermedia de separación entre la capa activa y la gastrorresistente.

El estudio de microscopía electrónica de barrido se lleva a cabo en un scanning microscope Jeol JSM6400. Las fotografías números 5, 6 y 7 muestran una sección del pellet de omeprazol del ejemplo 2 con recubrimiento gastrorresistente de fórmula I, en las que puede observarse claramente la presencia del núcleo inerte, la capa activa, intimamente unida al núcleo, y la cubierta gastrorresistente. La fotografía número 8 revela la homogeneidad de la cubierta y la escasez de poros, factores que favorecen la estabilidad física del pellet.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

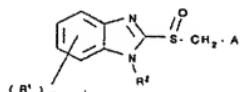
REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica oral que comprende un compuesto de actividad antiulcerosa como principio activo, caracterizada por el hecho de que comprende:

5 a) un núcleo inerte;

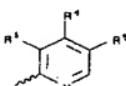
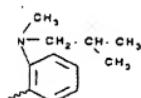
b) una capa activa soluble o de desintegración rápida en agua obtenida a partir de una única suspensión acuosa o hidroalcohólica que comprende:

10 - un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I



20

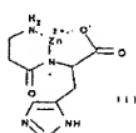
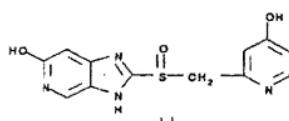
A model case



35 es donde: R^3 y R^5 son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y R^4 es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxialcetonil-
quil;

36 R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxiinquil, carbamoilo, carbamoi-
lalquil, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitrilo, aciloxi, arilo, alquilo o alquilsulfonilo;

37 R^2 es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoilo, alquilcarbamaoil, dialquilcarbamaoil, alquilcarbonil-
metil, alcoxcarbonilmetil o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;



60 Y
- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: un ligante, un compuesto de reacción alcalina, un tensioactivo, un material de goma y un excipiente

desgregante-hinchante; y

c) una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende:

5 - un polímero de recubrimiento entérico; y

10 - por lo menos un excipiente seleccionado entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante.

15 2. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho núcleo inerte es un microgránulo esférico neutro que comprende en su composición dos o más de las siguientes sustancias: sorbitol, manitol, sacarosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, trehalosa, maltitol o fructosa.

20 3. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que dicho núcleo inerte presenta un tamaño inicial comprendido entre 200 y 1800 micras, preferentemente entre 600-900 micras.

25 4. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho ligante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende sacarosa, almidón, metilcelulosa, CMC, HPC, HPMC, polivinilpirrolidona (PVP), dextrina o goma arábiga, bien solos o mezclados, disuelto en agua, etanol o una mezcla de ambos al 50% (v/v).

30 5. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que dicho compuesto de reacción alcalina presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende fosfato trisódico, fosfato disódico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato, o citrato de aluminio, calcio, sodio o potasio, y los compuestos mixtos de aluminio/magnesio $\text{Al}_2\text{O}_3.6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ó $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, y aminoácidos de reacción alcálica.

35 6. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer u otros tensioactivos iónicos y no iónicos.

40 7. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho material de carga presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende lactosa, almidón, sacarosa y celulosa microcristalina.

45 8. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho excipiente desgregante-hinchante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende almidón, CMC Ca, almidón glicolato sódico y L-HPC.

50 9. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho polímero de recubrimiento entérico presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende metilcelulosa, HEC, HBC, HPMC, celulosa, HMC, HPC, polioxietilenoglicol, aceite de ricino, aceite fisiolato de celulosa, fisiolato de HPMC, acetato succinato de HMC, carboximetilaminopectina sódica, chitosán, ácido alginico, carragenatos, galactomananos, tragacanto, goma laca, agar-agar, goma arábiga, goma guar, goma xantano, ácidos poliacríticos, metacrilicos y sus sales, PVA, óxidos de polietileno y polipropileno y sus mezclas.

55 10. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho plastificante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende TEC, PEG, alcohol cetílico y estearílico.

60 11. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer.

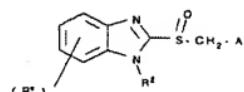
65 12. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho pigmento presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende dióxido de titanio y sesquistóxido de hierro.

13. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho lubricante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende talco, estearato magnesio y glicerol monoestearato.

5 14. Procedimiento para la obtención de una preparación farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo:

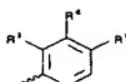
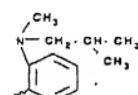
1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de una única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica que comprende:

10 - un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I



en donde:

A puede ser:

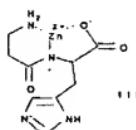
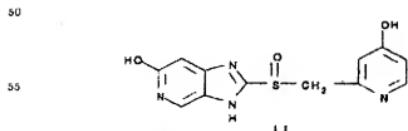


35 en donde: R³ y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxicicloalquil.

40 R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamol- alquil, hidroxi, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoloxi, nitró, aciloxi, aril, ariloxi, alquilito o alquilsulfoni:

45 R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquicarbamoil, dialquicarbamoil, alquicarbonil-metil, alcoxicarbonilmetil o alquilsulfoni; y, m es un número entero de 0 a 4;

o de fórmula II ó III,



y

- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: ligantes, compuestos de reacción alcalina, tensioactivos, material de carga y excipientes disgregante-hinchante;

s 2) un secado de la capa activa formada durante la nebulización de la etapa anterior; y

3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la nebulización de una solución que comprende un polímero de recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante, 10 para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que después de la etapa 3) de recubrimiento de los núcleos cargados se lleva a cabo un secado adicional.**

16. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que dicho ligante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende sacarosa, almidón, metilcelulosa, CMC, HPC, PPMC, polivinilpirrolidona (PVP), dextrina o goma arábiga, bien solos o mezclados, disuelto en agua, etanol o una mezcla de ambos al 50% (v/v).**

17. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que dicho compuesto de reacción alcalina presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende fosfato trisódico, fosfato disódico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato, óxido de aluminio, calcio, sodio o potasio, y los compuestos mixtos de aluminio/magnesio: $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ó $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$, y 25 aminoácidos de reacción alcalina**

18. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato, poloxamer u otros tensioactivos iónicos y no iónicos.**

19. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que dicho material de carga presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende lactosa, almidón, sacarosa y celulosa microcrystalina.**

20. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que dicho excipiente disgregante-hinchante presente en dicha solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica se selecciona del grupo que comprende almidón, CMCCA, almidón glicolato sódico y L-HPC.**

21. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que dicho polímero de recubrimiento entérico presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende metilcelulosa, HEC, HBC, HPMC, celulosa, HMC, HPC, polioxetilenoglicol, aceite de ricino, aceito itálico de celulosa, itálico de HPMC, aceato succinato de HPMC, carbonoximetilaminopectinásica, chitosán, ácido alginico, carragenatos, galactomananos, tragacanto, goma laca, agar-agar, goma arábiga, goma guar, goma xantano, ácidos poliácrylicos, metacárylicos y sus sales, PVA, óxidos de polietileno y polipropileno y sus mezclas.**

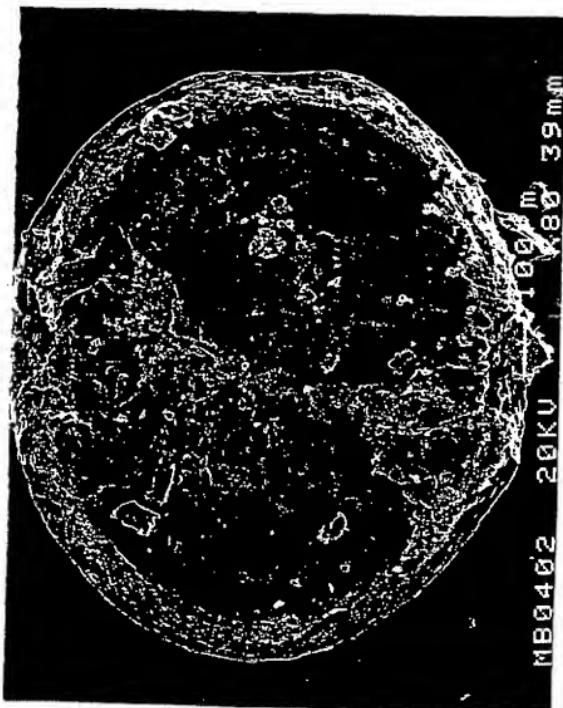
22. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que dicho plastificante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende TEC, PEG, alcohol cetílico y estearílico.**

23. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que dicho tensioactivo presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxamer.**

24. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que dicho pigmento presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende dióxido de titanio y sesquioxido de hierro.**

25. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que dicho lubricante presente en dicha capa de recubrimiento externa gastrorresistente se selecciona del grupo que comprende talco, estearato magnesio y gliceril monoestearato.**

ES 2 137 862 A1



ES 2 137 862 A1



FIGURA 2

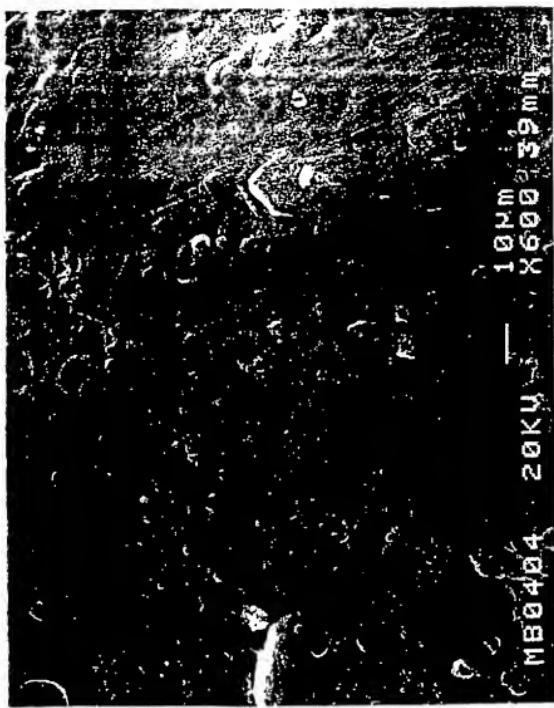
ES 2 137 862 A1



FIGURA 3

ES 2 137 862 A1

FIGURA 4



ES 2 137 862 A1

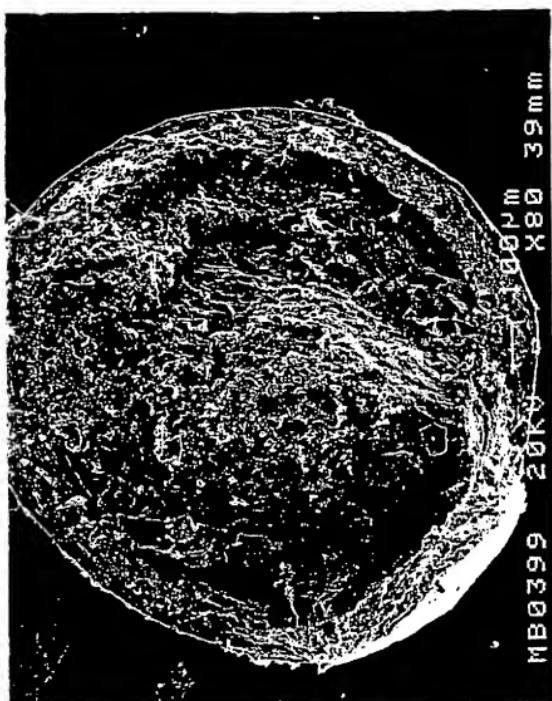
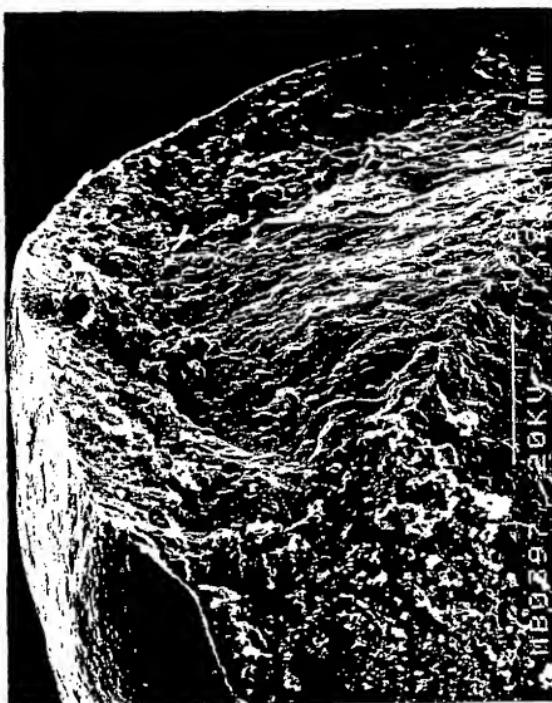


FIGURA 5

ES 2 137 862 A1

FIGURA 6



ES 2 137 862 A1



FIGURA 7

ES 2 137 862 A1



FIGURA 8



① ES 2 137 862

② N.º solicitud: 009701816

③ Fecha de presentación de la solicitud: 31.07.1997

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.º: A61K 9/16, 9/50

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| X | EP 642797 A (TAKEDA CHEMICAL IND) 15.03.1995. ejemplo 6. | 1-5,7-17, 19-25 |
| X | WO 9325204 A (ETHYPHARM) 23.12.1993, reivindicaciones 1-3,5,6,9. | 1-4,6,8, 9,13 |
| A | EP 773025 A (ESTEVE QUIMICA) 14.05.1997, todo el documento. | 1-25 |
| A | EP 519144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADDELERİ) 23.12.1992, todo el documento. | 1-25 |
| A | WO 9702020 A (BYK GULDEN LOMBERG) 23.01.1997, todo el documento | 1-25 |
| A | ES 2096080 T (BYK GULDEN LOMBERG) 01.03.1997, todo el documento. | 1-25 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

| | | |
|--|---------------------------------|---------------|
| Fecha de realización del informe 13.09.1999 | Examinador H. Aylagas Cancio | Página 1/1 |
|--|---------------------------------|---------------|

Description

Field of the invention

5 [0001] The present invention relates to new pharmaceutical formulation for oral administration which includes a compound of anti-ulcer activity, and to a procedure for making same.

Background of the invention

10 [0002] In recent times numerous techniques have been developed for preparing systems of release in the form of microgranules. In them, the mixture of active ingredient and excipients can be submitted to a process of kneading, extrusion, spheronization, coating, etc. Each of these pelletization techniques calls for a different technology, so that there are many types of pelletization equipment: coating pans or drums, fluid-bed equipment, extruders-spheronizers and centrifuging equipment, among others. The final result would appear to be the same, although there are in fact considerable differences between the pellets made using each technique.

15 [0003] Various types of microgranules have been described for the formulation of certain benzimidazoles with anti-ulcer activity, such as those of European patents EP 247983, EP 244380, EP 237200 and EP 277741 and international patent WO 92/22284. This type of compounds is in general acid-labile and for that reason various procedures have been developed to protect them from the effect of the gastric acid medium.

20 [0004] In European patents EP 247983 and EP 244380 the active ingredient is kneaded by wet process with a mixture of excipients which allows an alkaline microenvironment to be created. The mixture is extruded and then spheronized. The spheronized microgranules are coated with one or more intermediate layers of excipients soluble in water, alkalis, buffer solutions, polymeric solutions, etc., and an external gastro-resistant layer is then applied.

25 [0005] As this is an extrusion-spheronization method, the total yield of the process will depend upon many factors. On the one hand, during the extrusion phase it is essential to control dimensions such as the cross-section and the length of the extrude so as to avoid great dispersion in the size and shape of the particles. Both factors would explain the subsequent coating being irregular and would even lead to the presence of pores, unless an excess quantity were projected in order to ensure complete coating of the microgranule, though this would in turn cause problems when it came to standardizing release of the active ingredient. On the other hand, the characteristics of cohesiveness, firmness and plasticity of the extrude must be controlled if its subsequent spheronization is to be ensured.

30 [0006] To these problems is added the fact that the need to use several pieces of equipment such as kneading machines, extruding machines and spheronizers means that losses through kneading, extrusion and spheronization can be greater than with other pelletization methods.

35 [0007] European patents EP 237200 and EP 277741, this last published in Spain as ES 2.052.697, show an example of coating with sprinkled powder (powder-layering) using a rotogravitating machine. Spherical granules are described which have a nucleus coated with dusted powder which contains an anti-ulcer benzimidazolic compound and hydroxypropyl cellulose with low degree of replacement. Also described is a procedure for producing the aforesaid spherical granules, characterized in that the seeding nuclei are wetted by spraying thereof with an agglutinam solution and they are dusted with a powder which contains the active ingredient and the hydroxypropyl cellulose little replaced.

40 [0008] The technique of coating using a rotogravitating machine is very abrasive, especially in the initial phase of the process. Apart from abrasion of the particles against the walls of the machine due to the thrust of the air, a situation normal in any fluid bed, there is a shear force exercised by the rotary disc of the rotogravitating machine. All this often leads to problems such as breakage and abrasion of the granules.

45 [0009] These problems not only make control of the release of active ingredient more difficult, but also have a considerable effect on granule production output. For this reason, and in order to reduce these problems, European patent EP 277741 proposes as a solution the use of extremely hard seeding nuclei.

50 [0010] For the preparation of the aforesaid spherical granules, European patent 277741 describes the use of rotogravitating machine of centrifugal type such as the CF360 rotogravitating machine by Freud Co. In this procedure, two layers are added successively, though leaving them perfectly separate. In the first, the active ingredient is added with excipients in powder form simultaneously with a solution of the aqueous binder. In the second, the excipients are simply added in powder form along with the aqueous binder solution. The procedure of addition of the active layer according to EP 277741 means that the layer is quite porous and is distributed in a manner which is not perfectly uniform over the surface of the initial inert particle.

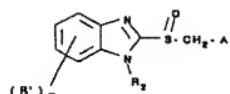
55 [0011] The spherical granules obtained are dried for sixteen hours and then passed through a cascade of sieves in order to select the best range of sizes. Finally, to apply the enteric coating, the dry sieved granules are placed in a "Wurster" type fluid bed. In short, the spherical granules with gastro-resistant coating described in European patent EP 277741 have passed through four different pieces of equipment.

Description of the invention

[0012] In the present invention a formulation and a working methodology in a fluid bed of the "Wurster" type or the like have been developed. In it, the negative factors which affected the methods described to date are eliminated and substantial changes introduced with respect to the methods of previous patents for pellets containing benzimidazoles.

[0013] The object of the present invention is to find new pharmaceutical formulations for the oral administration of anti-ulcer active ingredients of the benzimidazole formula I type

10

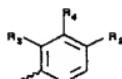
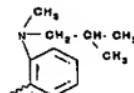


in which:

20

A can be:

25



30

in which:

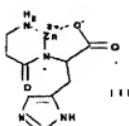
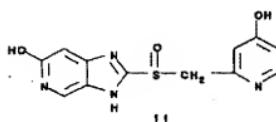
35

R² and R⁵ are the same or different, and can be hydrogen, alkyl, alkoxy, or alkoxyalkoxy; andR⁴ is hydrogen, alkyl, alkoxy which can optionally be fluorated, alkoxyalkoxy, or alkoxyalkoxy;

40

R¹ is hydrogen, alkyl, halogen, cyano, carboxy, carboalkoxy, carboalkoxyalkyl, carbamoyl, carbamoylalkyl, hydroxy, alkoxyalkyl, trifluoromethyl, acyl, carbamoyloxy, nitro, acyloxy, aryl, aryloxy, alkylthio or alkylsulphonyl;R² is hydrogen, alkyl, acyl, carboalkoxy, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylcarbonimethyl, alkoxycarbonimethyl or alkylsulphonyl; and, m is a whole number from 0 to 4; or of formula II or III:

45



55

hereinafter generally denominated anti-ulcer compounds.

[0014] The new galenical formulations object of the present invention are characterized in that they are spherical

5 granules with a homogeneous active charge layer and a very unporous surface, formed by coating of an inert nucleus by spraying a single aqueous or hydroalcoholic mixture containing the active ingredient (anti-ulcer compound) together with the other excipients. Then, in the same equipment and following a short drying period, the granules obtained are subjected to a stage of enteric coating. Optionally, if it is desired to obtain lower humidity, recourse can be had to additional drying.

[0015] Said formulations resolve satisfactorily and innovatively the difficulties described in the prior state of the art, while at the same time showing resistance to dissolution in acid medium (gastro-resistant) and dissolving rapidly in alkaline medium with disintegration of the granules and excellent release of active ingredient.

10 [0016] The present invention satisfactorily resolves the difficulty involved in coating the inert nucleus with an aqueous or hydroalcoholic solution suspension containing a an anti-ulcer compound which is generally highly labile in an acid environment or environment and in aqueous dissolution, in the presence of disintegrating-swelling excipients which cause an increase of viscosity which enormously hinders spraying thereof onto the inert nuclei.

[0017] El "Wurster" type fluid bed or the like in which the coating process is carried out minimizes the abrasion caused by rotogravitation. It is therefore unnecessary to use a specially hard inert nucleus.

15 [0018] The microgranule is not subjected to any kneading or extrusion process, nor is an inert nucleus coat provided with powder dusted together with an aqueous binder. The microgranule used in the present invention consists in an inert nucleus which is coated with a single active layer made up of an aqueous or hydroalcoholic suspension-solution which includes the anti-ulcer component and at least one disintegrating-swelling excipient, a binder, an alkalinizing medium, a surface-active agent and a diluent.

20 [0019] When a single suspension-solution is projected onto the inert nucleus, a less porous and more homogeneous product is obtained than in the procedures known to date, and all the subsequent operations are simplified considerably.

[0020] Likewise, unlike what happened in the prior art (EP 244.380, EP 277.983, EP 237.200, EP 277.741, PCT WO92/22289), in which the manufacturing procedure was carried out using several different pieces of equipment, in the 25 present invention the entire process is carried out using a single piece of fluid-bed equipment, thereby minimizing losses of time and of product, while more easily complying with Good Manufacturing Practice (GMP) for medicaments. What is more, avoidance of handling and intermediate steps considerably reduces the investment required in machinery and buildings.

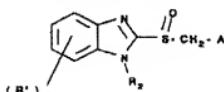
30 [0021] The inert nuclei used are microspherical neutral granules which can have in their composition two or more of the following substances: sorbitol, manitol, saccharose, starch, microcrystalline cellulose, lactose, glucose, trehalose, maltitol and fructose. The initial size of same can be between 200 and 1800 micrometres, preferably between 600-900 micrometres.

35 [0022] The single aqueous or hydroalcoholic solution-suspension which is sprayed onto the inert nucleus is made up of the active ingredient with anti-ulcer activity and the other excipients. The hydroalcoholic medium is made up of mixtures of water:ethanol in proportions less than or equal to 50% v/v, preferably between 25%-45% v/v.

[0023] The oral pharmaceutical preparation of the present invention includes a compound with anti-ulcer activity as its active ingredient and is characterized in that it also includes:

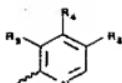
40 a) an inert nucleus;
b) a soluble active layer or layer which disintegrates rapidly in water, made from a single aqueous or hydroalcoholic solution-suspension which includes:

45 - an active ingredient of anti-ulcer activity of general formula I



55 in which:

A can be:

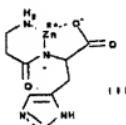
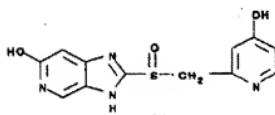


in which:

15 R^3 and R^5 are the same or different, and may be hydrogen, alkyl, alkoxy, or alkoxyalkoxy; and
 R^4 is hydrogen, alkyl, alkoxy which can optionally be fluorinated, alkoxyalkoxy, or alkoxyalkoxy;

20 R^1 is hydrogen, alkyl, halogen, cyano, carboxy, carboalkoxy, carbalkoxyalkyl, carbamoyl, carbamoyla-
 ikyl, hydroxy, alkoxy, hydroxalkyl, trifluoromethyl, acyl, carbamoyloxy, nitro, acyloxy, aryl, aryloxy, alkylthio
 or alkylsulphonyl;

25 R^2 is hydrogen, alkyl, acyl, carboalkoxy, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylcarbonylmethyl,
 alkoxy carbonylmethyl or alkylsulfonyl; and, m is a whole number from 0 to 4;
 or of formula II or III,



35

and

40 at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from the group which includes: a binder, an alkaline reaction compound, a surface-active agent, a filling material and a disintegrating-swelling excipient; and

45 c) a gastro-resistant outer coating made from a solution which includes:

50 - an enteric coating polymer; and
 - at least one excipient chosen from the group which includes: a plasticizer, a surface-active agent, a pigment
 and a lubricant.

[0024] Among the excipients present in the suspension-solution of the active compound of formula I, II or III which is sprayed onto the inert nuclei are:

55 a) a binder or mixture of binders: saccharose, starch, methyl cellulose, carboxymethyl cellulose (CMC), hydroxy-
 propyl cellulose (HPC), hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), polyvinyl pyrrolidone (PVP), dextrose or gum arabic,
 dissolved in water, ethanol, or a mixture of both (50% v/v or less);

b) a compound with alkaline reaction, such as trisodium and disodium phosphate, the oxide, hydroxide or carbonate of magnesium, hydroxide of aluminium, carbonate, phosphate or citrate of aluminium, calcium, sodium or potassium, the mixed compounds of aluminium/magnesium $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ or $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ or similar compounds and amino acids with alkaline reaction.

60 c) a surface-active agent, such as sodium lauryl sulphate, polysorbate, poloxamer and ionic and non-ionic surface-
 active agents.

d) a filling material such as lactose, starch, saccharose or microcrystalline cellulose
 e) a disintegrating-swelling compound, such as starch, calcium carboxymethyl cellulose (CMCCa), sodium glyco-
 late starch or hydroxypropyl cellulose (L-HPC).

5 [0025] Once the microgranules have been formed by spraying the aqueous or hydroalcoholic suspension-solution containing the active ingredient, they are dried and coated with a layer of the enteric coating.

[0026] The following can be used as enteric coating polymers: methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose (HEC), hydroxybutyl cellulose (HBC), HPMC, ethyl cellulose, hydroxymethyl cellulose (HMC), HPC, polyoxyethylene glycol, castor oil, cellulose phthalic acetate, phthalate of HPMC, succinate acetate of HMC, sodium carboxymethylamylpectin, chitosan, alginic acid, carrageenans, galactomannans, tragacanth, shellac, agar-agar, gum arabic, guar gum and xanthan gum, polyacrylic acids, methacrylics and their salts, polyvinyl alcohol (PVA), polyethylene and polypropylene oxides and mixtures thereof. The gastro-resistant polymer can be accompanied by: plasticizers such as triethylcitrate (TEC), polyethylene glycol (PEG), cetyl and stearyl alcohol; surface-active agents such as sodium lauryl sulphate, polysorbate and poloxamer; pigments such as titanium dioxide, iron sesquioxide; lubricants such as talc, magnesium stearate or glycerol monostearate, together with a mixture of same.

10 [0027] Another object of the present invention is a manufacturing procedure for said galenical formulations.

[0028] The procedure for obtaining the oral pharmaceutical preparation of the invention is characterized in that the following are carried out:

20 1) coating of the inert nuclei by spraying of a single aqueous or hydroalcoholic suspension-solution, described above, which includes:

- the active ingredient of anti-ulcer activity of I, II or III, and
- at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from the group which includes: a binder, an alkali-line reaction compound, a surface-active agent, a filling material and a disintegrating-swelling excipient;

25 2) drying of the active layer formed during the spraying of the previous stage; and

30 3) coating of the charged nuclei by spraying a solution which contains an enteric coating polymer with at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from the group which includes: a plasticizer, a surface-active agent, a pigment and a lubricant, in order to form an gastro-resistant external coating layer.

[0029] Optionally, after stage 3) of coating of the charged nuclei, an additional drying is carried out.

[0030] There follows a description of the procedure of the invention, with special reference to the method and percentages used for each of the components.

35 [0031] In a tank of suitable dimensions an alkaline aqueous or hydroalcoholic solution is prepared by incorporating the alkaline-reactive compound into the aqueous or hydroalcoholic vehicle in a percentage of between 0.1%-5% (p/p). Using continuous agitation, the anti-ulcer benzimidazolic compound and another compound with anti-ulcer activity (5%-25% p/p) are incorporated together with the filler material (3-15% p/p). To the suspension-solution obtained is added the surface-active agent (0.01%-3% p/p), a binder and a disintegrating-swelling agent in percentages of between 2%-10% respectively, taking account of the times of use of the prepared solution.

40 [0032] Homogenization of the mixture is carried out with continuous agitation and at ambient temperature (23 ± 2°C). Agitation is maintained during the spraying phase of the active layer on the inert pellets; this process is carried out using a "Wurster" type fluid bed or similar equipment, into which the inert nuclei of size 850 µm are poured. The spraying conditions are as follows: Spraying pressure: 2-3bar. Product temperature: 35-45°C. Volume of air: 700-1200m³/h at 80-90°C. Nozzle diameter: 1.2 mm).

45 [0033] Once the charging phase has been completed, the nuclei coated with the active ingredient are dried in the same equipment. The air flow is 600-800 m³/h at temperature of 35-45 °C for 45 minutes.

[0034] The next stage enteric coating of the active pellets, which is carried out in the same equipment. An aqueous or organic dispersion of the gastro-resistant polymer (10-40% p/p) is prepared. The plasticizer (0.2-10% p/p) is in turn dissolved in water and the surface-active agent added with constant agitation (up to 3% p/p) and, where necessary, pigments (0-5% p/p) and lubricants (0.5-16% p/p). Once the mixture has been homogenized the dispersion of the gastro-resistant polymer (25-45% p/p) is added whilst agitating.

[0035] In order to obtain lower humidity content, an additional drying can be carried out using a conventional dryer.

[0036] Over 90% of the resulting microgranules must be of a diameter between 0.4 and 1.95 mm, and more specifically between 0.5-1.8 mm.

50 [0037] The nuclei object of the present invention are resistant to dissolution in acid medium, dissolve rapidly in alkaline medium, are stable over long storage periods, have excellent disintegration characteristics, and the active layer is more homogeneous and less porous than the granules described in the previous patents.

[0038] The present invention resolves satisfactorily the disadvantages deriving from the prior art, since a single suspension-solution is prepared for charging the inert nuclei. For this phase a fluid bed of the Wurster type or the like is used, this being much less abrasive than the rotogravitating machine which has to be used when a seeding nucleus is coated with an active powder and a binder solution.

[0039] From the time that charging of the inert nuclei starts until the enteric coating is completed, the entire procedure is carried out on a single "Wurster" type fluid bed or the like, unlike other procedures which take place on several different pieces of equipment.

Brief description of the figures

[0040]

- 10 Figure 1 is a photograph obtained by electron microscope scanning, showing a section of the Lansoprazole pellet of example 1.
- 15 Figures 2 and 3, are photographs also obtained by electron microscopy, showing further details of the layers present.
- Figure 4 is a photograph showing the porosity of the coating.
- 20 Figures 5, 6 and 7, are photographs showing a section of the Omeprazole pellet of example 2 with gastro-resistant coating of formula I.
- Figure 8 is a photograph showing the homogeneity of the coating and the few pores of same.

EXAMPLES

[0041] For a better understanding of all that has been set out above, some examples are provided which, schematically and solely by way of non-restrictive example, show a practical example of embodiment of the invention.

EXAMPLE 1

[0042] In a stainless steel receptacle of sufficient capacity an alcalizing aqueous solution of triosodium phosphate was prepared, and to this were added Lansoprazole, lactose and sodium lauryl sulphate, with continuous agitation throughout. When the mixture was homogeneous the colloidal aqueous solution of hydroxypropylmethyl cellulose (13.50% p/p) was added, maintaining agitation in order to ensure homogeneity of the product. L-HPC was then incorporated into that solution-suspension. Agitation was maintained up till the moment of spraying onto the neutral pellets.

| | | |
|----|---------------------------------|--------------------------|
| 35 | Lansoprazole | 1.29 Kg |
| | Sodium lauryl sulphate | 5.28 10 ⁻³ Kg |
| | Crystallized disodium phosphate | 0.052 Kg |
| | Hydroxypropylmethyl cellulose | 0.8 Kg |
| 40 | Lactose | 0.51 Kg |
| | Hydroxypropyl cellulose | 0.39 Kg |
| | Water | 14.28 Kg |

[0043] 10 kg of inert nuclei were incorporated, made up of saccharose (62.5-91.5 %) and starch (37.5-8.5 %) of 800 micrometres average size in a NIRO "Wurster" type fluid bed and was covered with the solution-suspension prepared in advance, under the following conditions: air flow: 250m³/hora. Diameter of nozzles: 1.2 mm. Spraying pressure: 2.5 bar. Spraying of product: 100 g/min. Air temperature: 85°C. Product temperature: 38°C.

[0044] The charged nuclei were then dried in the same bed for 45 minutes with air at a temperature of 35°C and with an air flow of 250m³/h in order to obtain a suitable degree of humidity.

[0045] The dry granules were subjected to enteric coating by spraying the gastro-resistant solution-suspension detailed below and prepared from an aqueous solution of polyethylene glycol into which were incorporated the other excipients, with continuous agitation

| | | |
|----|--------------------------|-----------|
| 55 | Talc | 0.57 Kg |
| | Titanium dioxide | 0.18 Kg |
| | Polyethylene glycol 6000 | 0.18 Kg |
| | Polysorbate | 0.08 Kg |
| | Eudragit L30D55 | 5.78 Kg |
| | Water | 12.14 Kg. |

[0046] The working conditions were as follows: air flow: 250 m³/hour. Diameter of nozzles: 1.2 mm. Spraying pressure: 2.5 bar. Spraying of product: 100g/min. Air temperature: 70°C. Product temperature: 36°C

[0047] Optional drying of the coated pellets was carried out for 45 minutes with air at a temperature of 35°C and with an air flow of 250m³/h.

[0048] Set out below are the results of the stability studies carried out on a batch of Lansoprazol pellets under different storage conditions: ambient temperature, and 40°C and relative humidity 75%.

| | | | | | | | |
|-----------|---|-------------|-------------------|--------------|--------------|----------|------------------------|
| 10 | Storage conditions: Ambient temperature Container: Topaz glass bottle with bag of silica gel inside fitted with metallic screw-threaded top including zeliteastic seal | | | | | | |
| 15 | Test time | Colour | Gastro-resistance | Release | Active Ing. | Humidity | Transmittance at 440nm |
| zero hour | cream white | 98.8% | 82.8% | 33.0mg/370mg | 1.62% | 97% | |
| 1 month | cream white | 98.6% | 82.0% | 33.0mg/370mg | 1.50% | 97% | |
| 20 | 3 months | cream white | 97.0% | 80.9% | 32.8mg/370mg | 1.48% | 97% |
| 6 months | cream white | 97.4% | 79.8% | 32.0mg/370mg | 1.47% | 96% | |
| 18 months | cream white | 97.4% | 78.9% | 31.9mg/370mg | 1.46% | 95% | |

25

| | | | | | | | |
|-----------|--|-------------|-------------------|--------------|--------------|----------|------------------------|
| 30 | Storage conditions: Temperature: 40°C, 75% of humidity Container: Topaz glass bottle with bag of silica gel inside fitted with metallic screw-threaded top including zeliteastic seal | | | | | | |
| 35 | Test time | Colour | Gastro-resistance | Release | Active Ing. | Humidity | Transmittance at 440nm |
| zero hour | cream white | 98.8% | 82.8% | 33.0mg/370mg | 1.62% | 97% | |
| 1 month | cream white | 97.8% | 81.2% | 32.0mg/370mg | 0.90% | 95% | |
| 40 | 3 months | cream white | 97.6% | 80.8% | 31.8mg/370mg | 1.27% | 93% |
| 6 months | cream white | 96.9% | 79.8% | 31.2mg/370mg | 1.32% | 92% | |

[0049] No significant differences were found in the values for gastro-resistance and release of active ingredient with respect to the initial values. Independently of the storage conditions. Both tests were carried out according to Farmacopea USP XXXIII.

[0050] The power of active ingredient was determined by high-resolution liquid chromatography. The degradation products were evaluated on the basis of the transmittance results detected at 440nm.

[0051] From the results obtained it can be deduced that that there were no great differences with respect to the initial values. A slight loss of activity could be detected at six month's storage at a temperature of 40°C, which would explain the reduction of transmittance values at 440nm.

[0052] The results obtained show the chemical stability of the active ingredient under the storage conditions tested. Moreover, no considerable variations in the humidity of the pellets were detected during storage, thus showing the physical stability of the formulation.

[0053] All these results show the stability of the formulations object of the present invention, which are moreover different from those described in the prior art in that they have no intermediate separating layer between the active layer and the gastro-resistant layer.

[0054] The electron scanning microscopy study was carried out using a Jeol JSM6400 scanning microscope. Photograph number 1 shows a section of the pellet of lansoprazol of example 1, showing clearly the presence of the inert nucleus, the active layer, intimately linked to the nucleus, and the gastro-resistant coating. Photographs numbers 2 and

3 show further details of both layers more clearly, revealing the absence of an intermediate separating layer between them. Photograph number 4 shows the low porosity of the coating. The lack of surface pores explains the physical-chemical stability of the pellet.

5 EXAMPLE 2

[0054] In a stainless steel receptacle the alkalinizing aqueous solution of disodium phosphate was prepared, and to this were added the omeprazol, lactose and sodium lauryl sulphate. Agitation was maintained to total homogeneity and the colloidal solution of hydroxypropylmethyl cellulose (12.55% p/p) and hydroxypropyl cellulose (L-HPC) added. Agitation was maintained up till the moment of spraying onto the neutral pellets.

[0055] The qualitative-quantitative composition of the solution-suspension was as follows:

| | |
|---------------------------------|--------------------------|
| omeprazol | 1.38 Kg |
| Sodium lauryl sulphate | 5.28 10 ⁻³ Kg |
| Crystallized disodium phosphate | 0.052 Kg |
| Hydroxypropylmethyl cellulose | 0.68 Kg |
| Lactose | 0.51 Kg |
| Hydroxypropyl cellulose | 0.39 Kg |
| Water | 14.28 Kg |

[0056] 10 kg of inert nuclei was incorporated, made up of saccharose (62.5-91.5 %) and starch (37.5-8.5 %) of 800 micrometres average size in a NIRO "Wurster" type fluid bed and was covered with the solution-suspension prepared in advance, under the following conditions: air flow: 250 m³/hora. Diameter of nozzles: 1.2 mm. Spraying pressure: 2.5 bar. Spraying of product: 100 g/min. Air temperature: 75°C. Product temperature: 35°C.

[0057] The charged nuclei were then dried in order to obtain a suitable degree of humidity in the bed for 30 minutes with air at a temperature of 35°C and with air flow of 250 m³/h.

[0058] The dry granules were then subjected to enteric coating by spraying any of the gastro-resistant formulae shown below, prepared from the aqueous solution of polyethylene glycol to which were incorporated the other excipients under continuous agitation (Formula I) or from the organic solution of acetone and ethyl alcohol to which were incorporated the other excipients under continuous agitation (Formula II).

Formula I

| | |
|--------------------------|-----------|
| [0059] | |
| Talc | 0.57 Kg g |
| Titanium dioxide | 0.18 Kg |
| Polyethylene glycol 6000 | 0.18 Kg |
| Polysoorbate | 0.08 Kg |
| Eudragit L30D55 | 5.78 Kg |
| Water | 12.14 Kg. |

Formula II

| | |
|---|----------|
| [0060] | |
| Acetone | 20.86 Kg |
| Hydroxypropylmethyl cellulose phthalate | 2.35 Kg |
| Diethyl phthalate | 0.011 Kg |
| Etyl alcohol | 8.93 Kg |

[0061] For this purpose, work was carried out under the following conditions: air flow: 250 m³/hour. Diameter of nozzles: 1.2 mm. Spraying pressure: 2.5 bar. Spraying of product: 100 g/min. Air temperature: 70°C. Product temperature: 35°C.

[0062] The coated pellets were dried for 45 minutes with air at a temperature of 35°C and with a flow of 250 m³/h.

[0063] Below are set out the results of the stability studies carried out on a batch of Omeprazol under different storage conditions: ambient temperature, and 30°C and relative humidity 65%.

5 Storage conditions: Ambient temperature
 Container: Topaz glass bottle with bag of silica gel inside fitted with metallic screw-threaded top including zelastatic seal

| Test time | Colour | Gastro-resistance | Release | Active Ing. | Humidity | Transmittance at 440nm |
|--------------|-------------|-------------------|---------|--------------|----------|------------------------|
| 10 zero hour | cream white | 99.0% | 94.0% | 20.4mg/233mg | 1.12% | 98% |
| 1 month | cream white | 99.5% | 93.7% | 20.5mg/233mg | 1.14% | 98% |
| 15 3 months | cream white | 98.9% | 93.5% | 20.6mg/233mg | 1.20% | 98% |
| 6 months | cream white | 98.6% | 93.0% | 20.3mg/233mg | 1.25% | 98% |
| 18 months | cream white | 97.4% | 91.0% | 20.2mg/233mg | 1.35% | 96% |

20

25 Storage conditions: Temperature: 30°C. Humidity: 65%
 Container: Topaz glass bottle with bag of silica gel inside fitted with metallic screw-threaded top including zelastatic seal

| Test time | Colour | Gastro-resistance | Release | Active Ing. | Humidity | Transmittance at 440nm |
|--------------|-------------|-------------------|---------|--------------|----------|------------------------|
| 30 zero hour | cream white | 99.0% | 94.0% | 20.4mg/233mg | 1.12% | 98% |
| 1 month | cream white | 98.0% | 93.8% | 20.0mg/233mg | 1.16% | 97% |
| 3 months | cream white | 97.8% | 93.1% | 20.5mg/233mg | 1.26% | 96% |
| 6 months | cream white | 97.0% | 92.6% | 20.3mg/233mg | 1.37% | 95% |

35

[0064] The gastro-resistance, humidity and release values explain the physical stability of the pellet under the storage conditions tested. For their part, the power of the active ingredient and the transmittance values at 440nm ensure the chemical stability of the formulation.

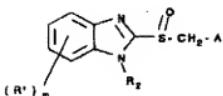
[0065] All these results show the stability of the formulations object of the present invention, which moreover differ from those described in the prior art in that they have no intermediate separating layer between the active layer and the gastro-resistant layer.

[0066] The electron scanning microscopy study was carried out using a Jeol JSM6400 scanning microscope. Photographs numbers 5, 6 and 7 show a section of the pellet of omeprazol of example 2 with gastro-resistant coating of formula I, clearly showing the presence of the inert nucleus, the active layer, intimately linked to the nucleus, and the gastro-resistant coating. Photograph number 8 shows the homogeneity of the coating and the low number of pores, factors which enhance the physical stability of the pellet.

Claims

50 1. Oral pharmaceutical preparation which includes a compound of anti-ulcer activity as active ingredient, characterized in that it includes:

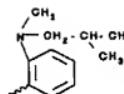
55 a) an inert nucleus;
 b) a soluble active layer or layer which disintegrates rapidly in water, made from a single aqueous or hydroalcoholic solution-suspension which includes:
 - an active ingredient of anti-ulcer activity of general formula I



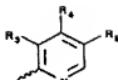
10 in which:

A can be:

15



20



25

en donde:

R³ and R⁵ are the same or different, and may be hydrogen, alkyl, alkoxy, or alkoxalkoxy; and R⁴ is hydrogen, alkyl, alkoxy which can optionally be fluorated, alkoxalkoxy, or alkoxycycloalkyl.

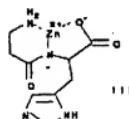
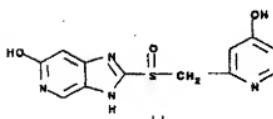
30

R¹ is hydrogen, alkylo, halogen, cyano, carboxy, carboalkoxy, carboalkoxalkyl, carbamoyl, carbamoylalkyl, hydroxy, alkoxy, hydroxylalkyl, trifluoromethyl, acyl, carbamoyloxy, nitro, acyloxy, aryl, aryloxy, alkylthio or alkylsulphiny.

35

R² is hydrogen, alkyl, acyl, carboalkoxy, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylcarbonimethyl, alkoxycarbonimethyl or alkylsulfoni; and, m is a whole number from 0 a 4; or of formula II or III,

45



50

and
at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from the group which includes: a binder, an alkaline reaction compound, a surface-active agent, a filling material and a disintegrating-swelling excipient; and

55

c) a gastro-resistant outer coating made from a solution which includes:

- an enteric coating polymer, and
- at least one excipient chosen from the group which includes: a plasticizer, a surface-active agent, a pig-

ment and a lubricant.

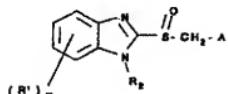
2. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said inert nucleus is a neutral spherical microgranule which includes in its composition two or more of the following substances: sorbitol, manitol, saccharose, starch, microcrystalline cellulose, lactose, glucose, trehalose, maltitol or fructose.
3. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1 or 2, characterized in that said inert nucleus has an initial size between 200 and 1800 micrometres, preferably between 600-900 micrometres.
4. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that the binder present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes saccharose, starch, methyl cellulose, CMC, HPC, HPMC, polyvinyl pyrrolidone (PVP), dextrose or gum arabic, dissolved in water, ethanol, or a mixture of both at 50% (v/v).
5. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said compound of alkaline reaction present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes trisodium phosphate, disodium phosphate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, aluminium hydroxide, carbonate, phosphate or citrate of aluminium, calcium, sodium or potassium, the mixed compounds of aluminium/magnesium $\text{Al}_2\text{O}_3\cdot 6\text{MgO}\cdot \text{CO}_2\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ or $\text{MgO}\cdot \text{Al}_2\text{O}_3\cdot 2\text{SiO}_2\cdot \text{H}_2\text{O}$ and amino acids with alkaline reaction.
6. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said surface-active agent present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes sodium lauryl sulphate, polysorbate, poloxamer or other ionic and non-ionic surface-active agents.
7. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said filling material present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes lactose, starch, saccharose and microcrystalline cellulose.
8. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said disintegrating-swelling excipient present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes starch, CMCCa, sodium glycolate starch and L-HPC.
9. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said enteric coating polymer present in said external gastro-resistant coating is selected from a group which includes methyl cellulose, HEC, HBC, HPC, methyl cellulose, HMC, HPC, polyoxyethylene glycol, castor oil, cellulose phthalic acetate, phthalate of HPMC, succinate acetate of HMC, sodium carboxymethylamylpectin, chitosan, alginic acid, carageenans, galactomannans, tragacanth, shellac, agar-agar, gum arabic, guar gum, xanthan gum, polyacrylic acids, methacrylics and their salts, PVA, polyethylene and polypropylene oxides and mixtures thereof.
10. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said plasticizer present in said external gastro-resistant coating is selected from a group which includes TEC, PEG, cetyl and stearyl alcohol.
11. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said surface-active agent present in said external gastro-resistant coating layer is selected from a group which includes sodium lauryl sulphate, polysorbate and poloxamer.
12. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said pigment present in said external gastro-resistant coating layer is selected from a group which includes titanium dioxide and iron sesquioxide.
13. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said lubricant present in said external gastro-resistant coating layer is selected from a group which includes talc, magnesium stearate and glycerol monostearate.
14. Procedure for making an oral pharmaceutical preparation according to any of the previous claims, characterized in that the following are carried out:
 - 1) coating of the inert nuclei by spraying of a single aqueous or hydroalcoholic suspension-solution, which

includes:

- an active ingredient of anti-ulcer activity of general formula I

5

10

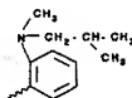


15

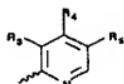
in which:

A can be:

20



25



30

in which:

R³ and R⁵ are the same or different, and may be hydrogen, alkyl, alkoxy, or alkoxyalkoxy, and R⁴ is hydrogen, alkyl, alkoxy which can optionally be fluorinated, alkoxyalkoxy, or alkoxyalkoxyalkyl;

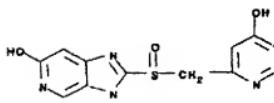
35

R¹ is hydrogen, alkyl, halogen, cyano, carboxy, carboalkoxy, carboalkoxyalkyl, carbamoyl, carbamoylalkyl, hydroxy, alkoxy, hydroxalkyl, trifluoromethyl, acyl, carbamoyloxy, nitro, acyloxy, aryl, aryloxy, alkylthio or alkylsulphonyl;

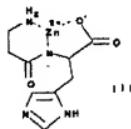
R² is hydrogen, alkyl, acyl, carboalkoxy, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylcarbonil-methyl, alkoxycarbonil-methyl or alkylsulfonil; and, m is a whole number from 0 to 4; or of general formula II or III,

40

45



50



55

and

- at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from the group which includes: a binder, an alkaline reaction compound, surface-active agents, a filling material and disintegrating-swelling excipients;

2) drying of the active layer formed during the spraying of the previous stage; and

3) coating of the charged nuclei by spraying a solution which contains an enteric coating polymer with at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from a group which includes: a plasticizer, a surface-active agent, a pigment and a lubricant, in order to form an gastro-resistant external coating layer.

5 15. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in after stage 3) of coating of the charged nuclei, an additional drying is carried out.

10 16. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said binder present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes saccharose, starch, methylcellulose, CMC, HPC, HPMC, polyvinyl pyrrolidone (PVP), dextrose or gum arabic, either alone or mixed, dissolved in water, ethanol or a mixture of both at 50% (v/v).

15 17. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said compound of alkaline reaction present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes trisodium phosphate, disodium phosphate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, aluminium hydroxide, carbonate, phosphate or citrate of aluminium, calcium, sodium or potassium, and the mixed compounds of aluminium/magnesium $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ or $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ and amino acids with alkaline reaction.

20 18. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said surface-active agent present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes sodium lauryl sulphate, polysorbate, poloxamer or other ionic and non-ionic surface-active agents.

25 19. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said filling material present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes lactose, starch, saccharose and microcrystalline cellulose.

30 20. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said disintegrating-swelling excipient present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes starch, CMCCa, sodium glycolate starch and L-HPC.

35 21. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said enteric coating polymer present in said external gastro-resistant coating is selected from a group which includes methyl cellulose, HEC, HBC, HPMC, ethyl cellulose, HMC, HPC, polyoxyethylene glycol, castor oil, cellulose phthalic acetate, phthalate of HPMC, succinate acetate of HMC, sodium carboxymethylamylopectin, chitosan, alginic acid, carrageenan, galactomannan, tragacanth, shellac, agar-agar, gum arabic, guar gum, xanthan gum, polyacrylic acids, methacrylics and their salts, PVA, polyethylene and polypropylene oxides and mixtures thereof.

40 22. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said plasticizer present in said external gastro-resistant coating is selected from a group which includes TEC, PEG, cetyl and stearyl alcohol.

23. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said surface-active agent present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes sodium lauryl sulphate, polysorbate and poloxamer.

45 24. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said pigment present in said external gastro-resistant coating layer is selected from a group which includes titanium dioxide and iron sesquioxide.

50 25. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said lubricant present in said external gastro-resistant coating layer is selected from a group which includes talc, magnesium stearate and glyceril monostearate.

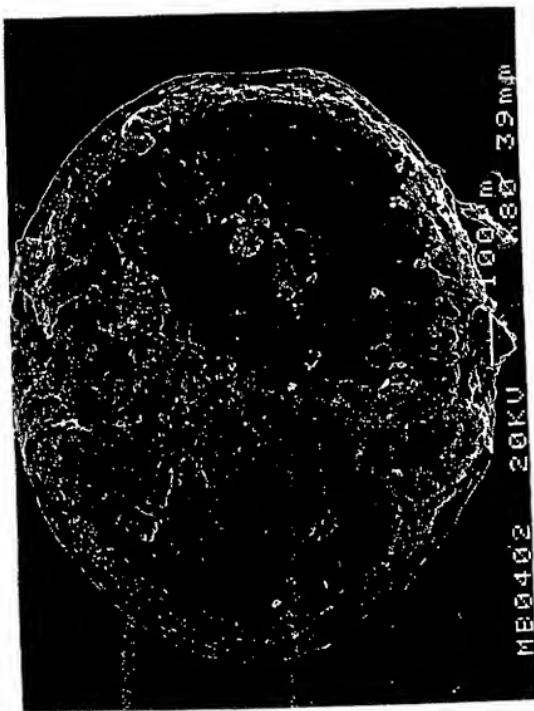


Figure 1

EP 1 010 423 A2



Figure 2



Figure 3

EP 1 010 423 A2

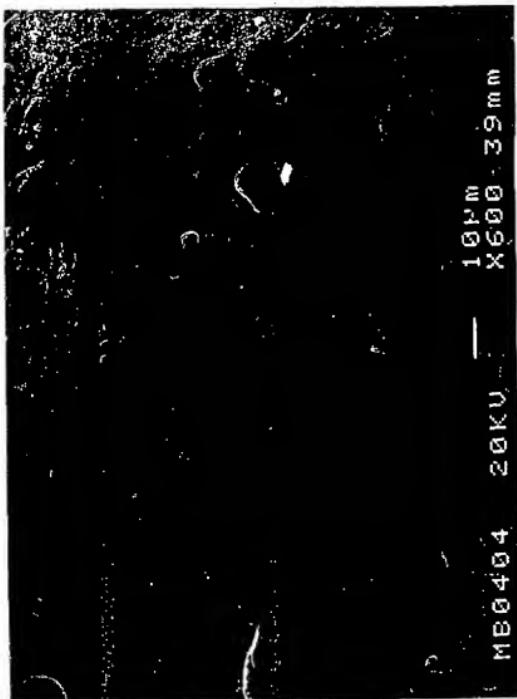


Figure 4

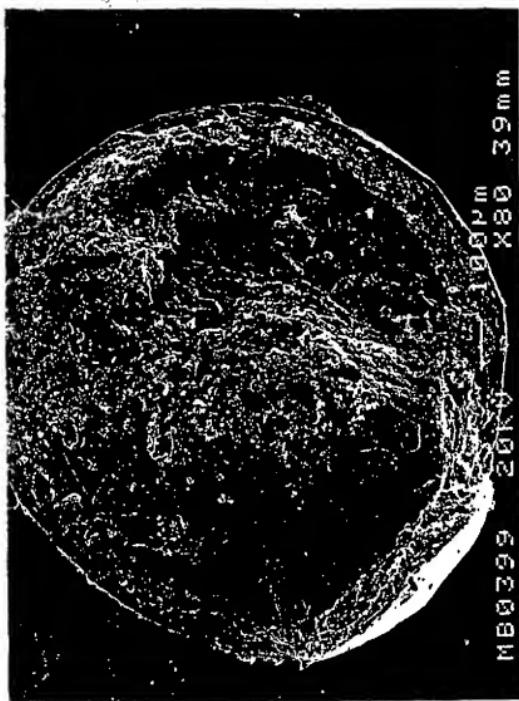


Figure 5

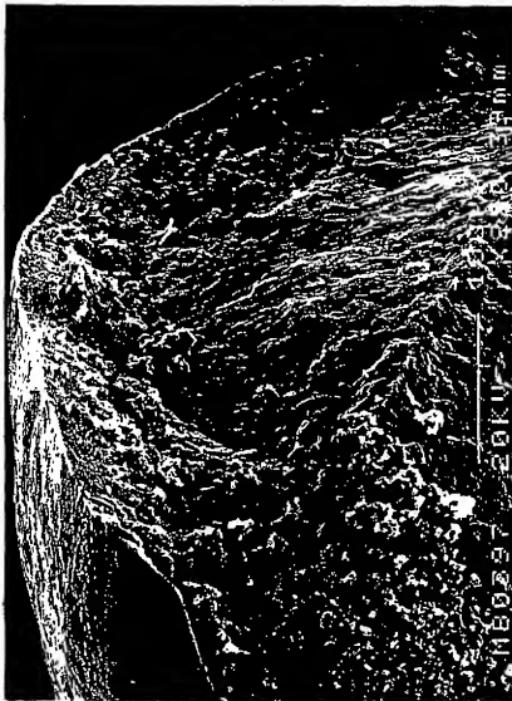


Figure 6

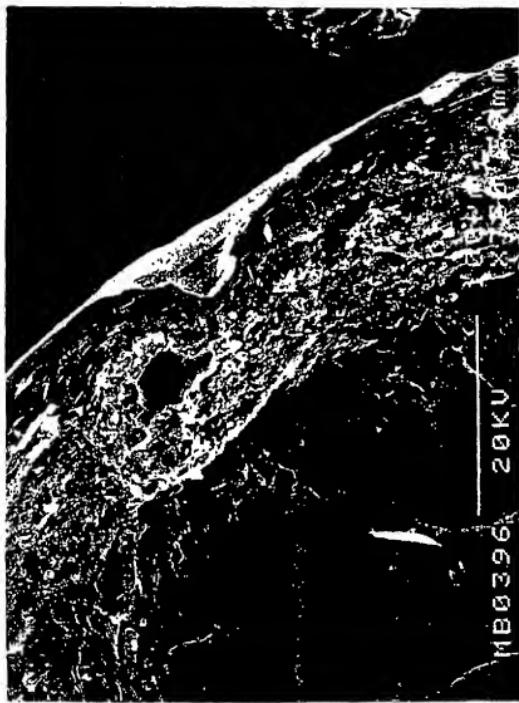


Figure 7

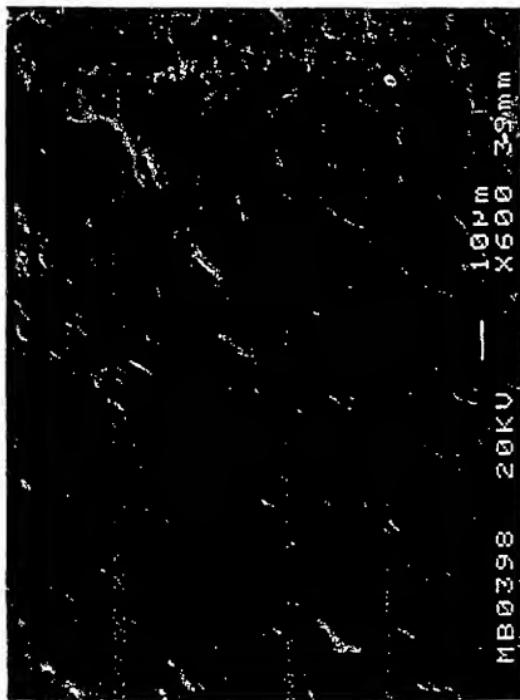


Figure 8